CDDP 小量動注と放射線照射の併用療法における 治療効果と副作用に関する検討

大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：高橋宏明教授）

東川雅彦，牧本一男，今中政支，萩森伸一，高橋宏明

COMBINED TREATMENT OF HEAD AND NECK CANCERS
BY RADIATION THERAPY AND CHEMOTHERAPY WITH A SMALL DOSE OF CDDP

MASAHIKO HIGASHIKAWA, M.D., KAZUO MAKIMOTO, M.D., MASASHI IMANAKA, M.D.
SHIN-ICHIRO HAGINOMORI, M.D. and HIROAKI TAKAHASHI, M.D.

Department of Otolaryngology, Osaka Medical College, Osaka

Two-route infusion chemotherapy with a smaller dose of CDDP was applied for combined modality treatment with radiation therapy for head and neck cancer from 1985 to 1992. To determine the appropriate dose of CDDP in this treatment, we investigated parameters concerned with its toxicity by comparing two groups given 5 and 10 mg of CDDP as a daily dose. Complete response was attained in 18 of 24 cases in the 5 mg group and 8 of 11 cases in the 10 mg group. The toxicity due to CDDP in this protocol was found generally to be slight in both groups. Among the parameters of toxicity, creatinine clearance was most affected. A decrease in 24 hr. creatinine clearance was noted in 15 of 29 cases in the 5 mg group and 10 of 12 cases in the 10 mg group. We had to discontinue this treatment after the first course because of lowered creatinine clearance in a patient in the 5 mg group. Stomatitis due to radiation therapy appeared to become worse in combination with this chemotherapy. The 10 mg dose of CDDP can be applied as a safe combination treatment with radiation therapy for head and neck cancer. To improve the outcome of this treatment modality for carcinomas of the tongue and oral floor, the 10 mg dose of CDDP was thought to be more beneficial. However, in the case of cumulative doses of CDDP over 100 mg, precaution should be taken to avoid the risk from the toxicity of more CDDP administration.

Key words: CDDP 小量動注療法，放射線照射，頭頸部腫瘍
治療効果，副作用

A96—2080—90389

はじめに

頭頸部領域の悪性腫瘍の治療においてシスプラチン (CDDP) は優れた抗腫瘍効果を示すが、一方で腎毒性、骨髄毒性、消化管毒性などを有し、投与にあたって十分な注意が必要である。特に腎毒性は極量を決定する因子になることが多く、CDDP 投与にあたって現在のところ大きな制約となっている。腎毒性への対策は種々講じられ、最近では馬場らによる CDDP の動注と

チオ硫酸ナトリウム (sodium thiosulfate; STS) の静注投与を行う 2 経路注入療法が有効であるとの報告がある¹⁾²⁾。

一方、CDDP は放射線照射と同時併用することにより、それぞれの抗腫瘍作用が相加的に働くことが基礎、臨床の領域で報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。

以上に基づいて、大阪医科大学耳鼻咽喉科では1986年10月より 2 経路注入療法を応用した CDDP 小量動

表 1 対 象

1) 5mg 投与群					2) 10mg 投与群				
原発巣	対象数 (男, 女)	年齢	stage		原発巣	対象数 (男, 女)	年齢	stage	
上 咽 頭	8 (5, 3)	40~72	III	4	上 咽 頭	3 (3, 0)	45~57	II	1
			IV	4				IV	2
			I	2				II	1
中 咽 頭	8 (5, 3)	43~75	III	3	中 咽 頭	3 (3, 0)	54~63	III	1
			IV	2				IV	1
舌・口腔底	8 (7, 1)	29~68	II	1	舌・口腔底	6 (5, 1)	37~64	II	2
			III	7				III	4
上 顎	4 (3, 1)	46~62	III	4	合 計	12	37~64		
歯 肉	1 (0, 1)	42	I	1					
中 耳	1 (0, 1)	54	III	1					
合 計	30	29~75							

▼ 2 経路注入化学療法

▼ 治療スケジュール

週	1	2	3	4	5	6
2 経路注入化学療法	↓↓↓↓↓		↓↓↓↓↓		↓↓↓↓↓	
放射線照射	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓	↓↓↓↓↓

図 1 我々の行っている 2 経路注入化学療法 (上段) と, 2 経路注入化学療法と放射線照射の併用療法におけるプロトコル (下段)

注化学療法と放射線照射の併用療法のプロトコルを考案し実施している。今回この併用療法における効果, 副作用を調べ, 集学的治療としての評価を行った。

対象および方法

対象は頭頸部悪性腫瘍患者 42 名で, 発生部位別の患者背景を表 1 に示す。病理組織分類では上咽頭癌の 1

例が移行上皮癌で, 残りはすべて扁平上皮癌であった。TNM カテゴリーで原則として T4 症例, N3 症例, M1 症例は対象より除外したが, 上咽頭癌症例の中に T4, N3 の症例がそれぞれ 1 例含まれた。全例が未治療の症例で, この併用療法を原発巣に対する制御の目的で行った。このうちに腎不全患者で, 透析を行いながらの治療を受けた 1 例が含まれている。

表 2 上咽頭癌症例

症例	年	性	TN	SCC 分化度	原発巣 線量 (Gy)	コース 回数	治療 効果	後続治療	再発時の 治療	転帰	(M)
5mg 投与群											
IS	43	男	T1N0	低分化	60	3	CR			再発なし	(70+)
MK*	56	女	T2N0	低分化	62	2	CR			再発なし	(67+)
ST	52	男	T3N0	低分化	60	3	CR		C	原病死	(41)
UT	69	男	T3N3	低分化	60	3	PR		C	原病死	(15)
KS	72	男	T2N1	中分化	60	3	CR			再発なし	(53+)
MM	40	女	T3N2 c	低分化	60	5	CR	ND		再発なし	(7)
SM*	60	女	T4N2 a	高分化	80	2	CR	L		再発なし	(44+)
MK	68	男	T1N1	低分化	60	3	CR		ND	再発なし	(46+)
10mg 投与群											
TH	57	男	T2N0	低分化	60	3	CR		ND	再発なし	(38+)
HT*	53	男	T1N2 b	—**	45	4	CR	ND	MS	原病死	(21)
OK*	45	男	T1N2 a	低分化	85	2	CR	C		再発なし	(22+)

*：両側浅側頭動脈灌流施行例，**：移行上皮癌

「転帰」の列でカッコ内の数字は生存期間(月)，+は打ち切りを示す

CR：complete response，PR：partial response

ND：頸部郭清，L：レーザー手術，C：他の化学療法，MS：姑息的治療

我々の行った 2 経路注入化学療法を図 1 上段に示す。CDDP は患側の浅側頭動脈より逆行性に挿入したチューブより約 5 分間かけて bolus で注入した。1 回投与量は、1986年から1989年までは 5mg/日、この併用療法の安全性を確認できた1990年以降は、患者の状態により 5mg/日または 10mg/日のいずれかを選択した。病変の拡がりにより上咽頭癌で両側浅側頭動脈を用いた症例が 4 例あった(表 2)。なお中耳癌の 1 例では上甲状腺動脈から挿入し順行性に注入した。hydration は CDDP 投与 60 分前より開始し、総量は CDDP 1 回投与量 5mg の場合には 1100ml、10mg の場合には 1600ml とした。STS は CDDP 投与前後にそれぞれ 1～3g/body の範囲で投与した。

放射線照射は 1.8～2.0Gy/日を週 5 回連日行った。照射はライナックによる外照射で、原則として 1 日 1 回行ったが、1 日 2 回の分割照射を行った症例もあった。

治療スケジュールを図 1 下段に示す。第 1 週目に放射線照射(午前)と 2 経路注入化学療法(午後)を、第 2 週目は放射線照射を単独で行った。これを 1 コースとして 2 コース以上を本併用療法の目標とした。

効果判定は 2 コース以上終了の症例について、頭頸部癌取り扱い規約の治療効果判定基準⁶⁾に準じて行っ

た。2 コース終了の時点で本治療法で制御が可能か否かを判断し、根治手術を行うか、コースを続行するか、または他の治療に変更するか決定した。なお上顎癌症例に対しては、いわゆるネクロトミーを治療前と治療開始後 3、5 週目に施行したため、効果判定からは除外した。生存期間については 1992 年 12 月 31 日まで追跡し、累積生存率、生存曲線を Kaplan-Meier 法により算出した。

副作用の判定は小山・斉藤班の副作用判定基準⁷⁾に準じて行った。一部の症例については細胞性免疫能(NK 活性、PHA、Con-A によるリンパ球幼若化率)を治療前、治療中、治療後に測定した。また CDDP の血中濃度動態をみるために CDDP 投与前後の静脈血中の総 CDDP 濃度ならびに組織内 CDDP 濃度の測定を数例について行った。

なお効果、副作用の判定は、対象症例を CDDP 1 回投与量により表 1 に示す 5mg の群(以下 5mg 投与群)と 10mg の群(以下 10mg 投与群)に分けて行い、両群を比較した。

結 果

42 名の患者の効果判定では除外例 3 例と上顎癌症例 4 例があったため、5mg 投与群 30 例中 24 例、10mg 投与

表 3 中咽頭癌症例

症例	年	性	TN	SCC 分化度	原発巣 線量 (Gy)	コース 回数	治療 効果	後続治療	再発時 の治療	転帰	(M)
5mg 投与群											
ME	56	男	T1N0	低分化	60	4	CR			再発なし	(43+)
KN	58	男	T2N1	高分化	40	2	CR	ND		再発なし	(64+)
KH	75	女	T2N0	高分化	50	2	CR			再発なし	(7)
MM	63	男	T1N1	高分化	50	3	PR	L	ND	他 因 死	(20)
FS	59	男	T3N0	高分化	60	2	CR	C	S, ND	原 病 死	(35)
KR	75	男	T3N0	高分化	56	2	CR			再発なし	(31+)
HS	63	女	T1N2 b	高分化	60	3	CR			再発なし	(75+)
UT	43	女	T2N2 a	中分化	60	4	CR	ND		再発なし	(46+)
10mg 投与群											
ST	54	男	TisN0	(in situ)	50	2	CR	L	S, ND	再発なし	(37+)
KK	54	男	T2N0	低分化	40	1	—	C*		再発なし	(41+)
HH	63	男	T2N1	高分化	60	3	CR		MS	原 病 死	(11)

*：2 コース目より 1 回投与量 5mg に変更

「転帰」の列でカッコ内の数字は生存期間(月), +は打ち切りを示す

CR: complete response, PR: partial response, S: 手術(再建術を含む)

ND: 頸部郭清, L: レーザー手術, C: 他の化学療法, MS: 姑息的治療

表 4 舌・口腔底癌症例

症例	年	性	TN	SCC 分化度	原発巣 線量 (Gy)	コース 回数	治療 効果	後続治療	再発時 の治療	転帰	(M)
5mg 投与群											
HY	68	女	T3N0	高分化	62	1	—	R	MS	原 病 死	(21)
KJ	29	男	T3N0	高分化	40	3	PR	S, ND		再発なし	(66+)
ST	57	男	T3N0	高分化	40	1	—	S, ND	MS	原 病 死	(11)
SY	48	男	T3N0	高分化	40	2	PR	S, ND	MS	原 病 死	(19)
YY*	58	男	T2N0	高分化	60	2	CR	ND	MS	原 病 死	(17)
KK	58	男	T3N0	高分化	60	2	CR		S, ND	原 病 死	(32)
TS	52	男	T3N0	高分化	60	3	CR		S, ND	原 病 死	(27)
MS	56	男	T3N1	中分化	60	6	PR	S, ND		再発なし	(14)
10mg 投与群											
KK	54	女	T3N0	中分化	40	2	PR	L		再発なし	(35+)
HY	63	男	T3N0	高分化	40	3	PR	L, ND	MS	原 病 死	(13)
UT	54	男	T1N1	高分化	40	2	CR	S, ND	MS	原 病 死	(25)
HY	48	男	T2N0	高分化	40	3	CR	L		再発なし	(15+)
OM	64	男	T2N0	高分化	40	3	CR	C		再発なし	(13+)
OK	37	男	T2N1 a	高分化	50	3	PR	L, C		再発なし	(9+)

*：腎不全患者

「転帰」の列でカッコ内の数字は生存期間(月), +は打ち切りを示す

CR: complete response, PR: partial response, S: 手術(再建術を含む)

ND: 頸部郭清, L: レーザー手術, C: 他の化学療法, 放射線照射

MS: 姑息的治療

図2 本併用療法を行った42名についての生存曲線、は打ち切り例を示す。

群12例中11例について評価した。副作用、生存期間の調査は42例全例について行った。

表2に上咽頭癌症例の治療の概要、治療効果、および転帰を示す。5mg 投与群8例のうちCRは7例(CR率88%)であった。10mg 投与群の3例は全例にCRが得られた。

表3に中咽頭癌症例の治療の概要、治療効果、および転帰を示す。5mg 投与群8例のうちCRは7例(CR率88%)であった。10mg 投与群の3例のうち評価可能であった2例はともにCRが得られた。

表4に舌・口腔底癌症例の治療の概要、治療効果、および転帰を示す。5mg 投与群8例のうち評価可能であったのは6例で、CRは3例(CR率50%)であった。10mg 投与群の6例のうちCRは3例(CR率50%)について得られた。

上顎癌の4例は初回治療では全例良好なコントロールができたが、2例は再発後原病死(30カ月、47カ月)となり、2例のみ再発なく経過中である(47カ月、79カ月)。歯肉癌の1例はCR(15カ月、追跡不能)、中耳癌の1例はPR(23カ月、原病死)であった。

全症例(42例)についての生存曲線を図2に示す。3年累積生存率は53%、5年累積生存率は44%であった。発生部位別の3年累積生存率は、上咽頭癌症例で73%、中咽頭癌症例で62%、舌・口腔底癌症例で19%であった。症例を5mg 投与群に限った場合の3年累積生存率は上咽頭癌で75%、中咽頭癌で60%、舌・口腔底癌13%、10mg 投与群では上咽頭癌で67%、中咽頭癌

で67%、舌・口腔底癌40%で、舌・口腔底癌の3年累積生存率は10mg 投与群の方が5mg 投与群に比べ高い傾向にあった。

次に出現した副作用について調べた結果を両群比較して示す(表5)。

骨髄抑制は、白血球減少が5mg 投与群で30例中6例、10mg 投与群で12例中2例、いずれもgrade 1で、後続治療への影響はなかった。また、この副作用出現率は両群の間で有意性を認めなかった($p > 0.8$)。血小板数、血色素量には両群でほとんど影響はみられなかった。

食欲不振、悪心・嘔吐などの消化管症状は、5mg 投与群では30例中それぞれ1例および2例で低率であった。10mg 投与群ではやや頻度が増し、12例中4例に悪心・嘔吐がみられた。そのうちの1例(軟口蓋癌、T2N0)については程度は強かったが、1回投与量を5mg に減らすことで治療を継続することができた。

腎機能障害は尿検査上、血尿を5mg 投与群で3例認めたが、10mg 投与群では認めなかった。蛋白尿は両群ともに認めなかった。臨床検査値においては血清クレアチン、BUNにおける異常値は両群に認めなかったが、24時間クレアチニンクリアランスの低下は、5mg 投与群でgrade 1が9例、grade 2が6例、10mg 投与群でそれぞれ6例と4例認めた。grade 1以上の低下が出現する頻度は両群間で有意差はみられなかった($p > 0.05$)。grade 2が1コース終了後に出現した例は、5mg 投与群で1例、10mg 投与群で2例あった。

表5 両群における副作用

副作用	grade	5mg投与群(30例)			10mg投与群(12例)			両群間での grade 1 以上 の出現率 の有意差
		0	1	2	0	1	2	
骨髄抑制								
白血球減少*		24	6		10	2		NS
血小板減少**		30			11	1		NS
血色素低下***		28	2		12			NS
消化管症状								
食欲不振#		29	1		12			NS
悪心・嘔吐##		28	1	1	8	3	1	NS
腎機能障害								
24hr.Ccr+		14	9	6	2	6	4	NS
クレアチン ⁺⁺		29			12			
BUN ⁺⁺⁺		29			12			
血尿 ⁺⁺⁺		26	3		12			NS
一般状態								
発熱 [§]		29	1		10	2		NS

透析中の患者 1 名(5mg 投与群)における腎機能障害の評価は除外

NS: 危険率 5 % 以上で有意差なし(χ^2 検定)

副作用の判定は日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準⁷⁾に準じて行った。

* 0: 4000/ μ l 以上; 1: 3000~3999/ μ l; 2: 2000~2999/ μ l

** 0: 100×10^3 / μ l 以上; 1: $99 \sim 70 \times 10^3$ / μ l; 2: $69 \sim 50 \times 10^3$ / μ l

*** 0: 11.0g/dl 以上; 1: 10.9~9.5g/dl; 2: 9.4~8.0g/dl

0: 無; 1: 1/2 以上摂食; 2: 1/2 以下摂食

0: 無; 1: 悪心; 2: 時に嘔吐

+ 0: 70ml/min 以上; 1: 69~50ml/min; 2: 49~30ml/min

++ 0: 1.5mg/dl 以下; 1: 1.6~3.0mg/dl; 2: 3.1~5.0mg/dl

+++ 0: 25mg/dl 以下; 1: 26~40mg/dl; 2: 41~60mg/dl

++++ 0: 無; 1: 顕微鏡的; 2: 肉眼的

§ 0: 無; 1: 38.0°C 以下; 2: 38.1~40.0°C

5mg 投与群の 1 例(舌癌, T3N0)は本治療を中止, 放射線治療単独で治療を継続し PR の結果が得られた。10mg 投与群の 2 例は本治療を中止することなく 2 コース目へと治療は継続されている。2 コース終了後以降に grade 2 が出現した 5mg 投与群の 5 例, 10mg 投与群の 2 例は, その時点ですでに CR が得られていたか, または予定していたコースを終了していた例で, いずれも後続する治療に影響を及ぼした例はなく, また重篤な障害を残した例もなかった。透析を行いつつ本治療(5mg 投与)を施行した腎不全患者(口腔底癌, T2N0)は 2 コース行い CR の結果を得ることができた。

口内炎は程度の差はあったが全例に出現した。5mg

投与群の 1 例(上顎癌, T3N0)は 1 コース終了後より摂食困難となり IVH による栄養管理となったが, この例を含めて治療を中止する程度のものはなかった。いずれの群とも放射線単独の場合よりも口内炎が強く現われるという印象であった。なお 5mg 投与群の舌癌症例(T3N0)は 1 コース終了後局所からの出血を認めたため, 本治療を中止し手術(亜全摘, 再建, 頸部郭清)を行っている(除外例)。

白血球数, 24 時間クレアチニンクリアランス値については, コース施行前後の値を線で結び, その変動を投与群別にグラフに示した(図 3, 4)。白血球数はコースが進むに従って徐々に減少する傾向を両群ともに認めたが, 各コースのインターバルでは上昇を示す例

図3 各コース前後の白血球数の変動を示す。矢印は5mg 投与群, 10mg 投与群とも左より1回目, 2回目, 3回目のコース施行を示す。

が多くみられた。24時間クレアチニンクリアランス値は両投与群で初回のコースでは低下する例が多くみられ、49ml/min. 以下となったのは5mg 投与群で1例、10mg 投与群で2例あった。2回目のコースでは両投与群とも上昇を示す例が目立つ一方、5mg 投与群では低下を示した14例（上昇は9例）のうち49ml/min. 以下に低下した3例があった。3回目のコースでは両群とも低下する例の方が多くみられ、10mg 投与群では低下を示した5例（上昇は2例）のうち2例は49ml/min. 以下への低下を示した。

NK 活性、およびPHA, Con-A によるリンパ球幼若化率²¹の変動は図5に示すごとくであった。このうちNK 活性では治療直後に低下を示す傾向が認められるが、治療6カ月後には回復がみられている。リンパ球幼若化率ではCon-A の場合は一定の傾向がみられな

かったが、PHA では治療中、治療直後に低下する例が多くみられ、3カ月、6カ月後にはそれらは回復する傾向を示した。

本治療においてCDDP を動注した場合の血清総CDDP 濃度の動態について検討した結果(図6)では、CDDP の累積投与量が増加するにつれて血清濃度が上昇する傾向がみられ、特に10mg 投与群で累積投与量45mg 以上になるとそれが著明となっていた。また

注1 PHA, Con-A に対する幼若化率は実測値(cpm)に対するコントロール値(PHA, Con-A で刺激しなかった場合の値)の比をstimulation index (S.I.)であらわした。S.I. の基準値はまだ出されていないが、我々は一応の目安として50以下を幼若化率の低下としている。

図4 各コース前後の24時間クレアチニンクリアランスの変動を示す。矢印は5mg 投与群, 10mg 投与群とも左より1回目, 2回目, 3回目のコース施行を示す。

累積投与量が100mg/bodyを超える例ではCDDPの血清よりの消退が遅延する傾向を認めた。上顎癌の2例から病巣の搔爬(いわゆるネクロトミー)によって得られた組織について測定した結果では、累積投与量45mgの場合、700~800ng/g付近の組織内濃度であった。動注後に血液透析を受けていた例では、血中のCDDPが透析によりよく除去されており、動注後1時間の値は他の例より低濃度となっている。

考 案

頭頸部領域の悪性腫瘍の集学的治療における化学療法の意義は、CDDPが臨床応用されるにいたって重要な位置を占めるようになった。進行癌に対して他剤との併用による化学療法単独でCRが得られた例、またneo-adjuvant chemotherapyとして根治性のある治

療へ移行できた有効例などの報告⁹⁾がみられるようになり、頭頸部癌治療においてもCDDPによる化学療法が一時代を画しつつある。一方、CDDPは腎毒性、骨髄毒性、消化管毒性などの体毒性を有し、特に腎毒性は極量を決定する因子になることが多く、CDDP化学療法において現在のところ大きな制約となっている。腎毒性への対策として、hydrationの他、fosfomycin, indazolon carboxylic acid, probenecidなどの投与の有効性が報告され^{9)~12)}、さらに1981年馬場らにより、CDDPの動注とSTSの静注投与を組み合わせた2経路注入療法の有用性が報告された¹⁾²⁾。これはCDDPを局所に動注することにより抗腫瘍効果を高め、局所より全身に還流し循環するCDDPはSTSにより中和し腎よりの排泄を速め腎毒性を軽減させることを目的としている。

図5 細胞性免疫能の各パラメータについて、治療前、治療中、治療後の値の変動を示す。最上図(NK 活性)の縦軸にある斜線部は基準値の範囲(18~40%)を示す。
S.I.: stimulation index

癌に対する treatment modality の一つとしての動注化学療法は頭頸部領域では早くから取り入れられており、特に我が国では上顎癌に対して3者併用療法の化学療法として確立された方法となっている。照射を同時に行う場合の動注の薬剤としては広く5-FU が用いられてきた。

一方、最近 CDDP が放射線照射による低酸素状態においても抗腫瘍効果を有することが基礎的に証明され^{3,4)}、頭頸部癌に対して臨床応用されるにいたっている。Leipzig らは進行癌33例に対し放射線照射と2週間の間隔での CDDP 15mg/m² の5日間連続静注を同時併用した結果、高い奏功率をあげた⁵⁾。また真崎らは1日量5mg/m² または6mg/body の CDDP 連日全身投与と放射線照射を同時併用することにより抗腫瘍効

果をあげている¹³⁾。

今回のプロトコルは CDDP の投与を動注により行い、それに際し上記の2経路注入化学療法の考えを放射線治療との併用療法に取り入れた。CDDP の副作用対策を講じつつそれぞれの抗腫瘍効果による相加的作用を期待する目的で考案したものである。併用療法では抗腫瘍効果は高くなる一方で放射線治療単独の場合よりも副作用の発現頻度は高くなり、重篤な副作用の報告もある⁵⁾。万一その発現を来した場合、治療が中断され治療目的に達することができず、ひいては予後を左右することになる。このプロトコルでは抗腫瘍効果の面からは CDDP の投与は小量ではあるが経動脈的に投与することにより局所に高濃度に分布させ、また分割投与することにより照射毎の増感作用を期待することができる。一方で、副作用軽減の面において STS の CDDP 中和作用を利用している特徴を有する。さらにそれでも副作用が強い場合は放射線治療単独に変更して治療しつつ、時期をみて再度併用療法を行うことができる。また CDDP の体内累積によって生じる可能性のある副作用にも1回投与量を減らすことにより早期に対処できる。

CDDP の1回動注投与量(5mg または10mg)は点滴静注1回投与量(50mg/body)の1/10ないし1/5に相当するが、癌病巣の組織内濃度は点滴静注で得られるそれより高濃度であると推定される¹⁴⁾。今回、5mg 投与の上顎癌症例で投与4時間30分後の上顎癌組織内濃度は700~800ng/g という結果が得られた。この値はラットを用いた実験で、2mg/kg の量で静注を行った場合の背部癌組織内濃度と同等である¹⁵⁾。

有効性については症例数の多かった上咽頭、中咽頭、舌・口腔底の症例について検討した。上咽頭癌について CR は5mg 投与群で8例中7例、10mg 投与群で3例全例と、ともに高い CR 率が得られた。5mg 投与群 T4N2a の1例は、原発巣に対し照射80Gy、レーザー手術を施すことにより CR を得ることができ、現在も局所再発を認めていない。上咽頭癌 T4 症例に対する本治療法の適応は困難と考えていたが、この1例により可能性が示された。CR 例で局所再発をきたしたのは5mg 投与群の1例(T3N0)のみであった。現在再発なく経過中の7症例のうち2例で後続治療として、またはリンパ節転移(再発)に対して頸部郭清を行っている。

放射線治療は近年、照射法、照射技術、画像診断の進歩などにより治療成績が向上しつつあり、今回の成

図6 CDDP 累積投与量別の CDDP 動注後の血清、組織内の CDDP 濃度を示す。

績でも2経路注入化学療法との併用により良好な結果が得られたものと考えられる。しかしこれは原発巣に対する治療成績であって、領域リンパ節転移に対する適切な治療方式は確立されていない。我々の施設では、上咽頭癌症例に対してはNの評価にかかわらず頸部に広範な照射野を設定して原発巣と同時に照射を開始しているが、頸部照射40Gy前後の段階でリンパ節病巣が60~70Gyの照射によっても制御されないと判断した場合は、その段階で頸部の照射は中止し、原発巣に対する放射線治療が終了した後に頸部郭清を行うようにしている。N0の症例でも上記の基本治療の後の経過観察の時期に頸部リンパ節転移巣の発生をみることがあるので、現実には頸部郭清を必要とする例が多くなる。今回のシリーズでも両群で11例中4例にこれを行っているので、上咽頭癌治療における頸部郭清の意義は現在なお大きいといわねばならない。従って放射線治療、化学療法の成果を頸部転移巣にも求めるとともに、頸部郭清を行う時期などについても更に検討することが重要である。

今回の上咽頭癌11例中遠隔転移として再発をみたのは1例のみであった。CDDP 2経路注入化学療法は全身化学療法ではないが、図6にあるごとく5mg投与の場合でも累積投与量が10mg以上になると静脈を還流するCDDPは血清濃度で200ng/ml以上となっている。ここに遠隔部の微小癌に対して効果的に働く可能性を期待できるので、我々は全身的要因の許される範囲でコースは回数を多く重ねるようにしている。

中咽頭癌についても、5mg投与群で8例中7例、10mg投与群で3例中2例と、ともに多くのCRを得た。CR例での局所再発は5mg投与群の1例、10mg投与群の2例にみられ、これら3例のうち2例に対して原発巣の根治的手術がなされたが、再発なく生存中は1例のみ(10mg投与群)である。現在生存中の7症例のうち、6例は原発巣の手術的治療を必要とせず、本治療のみ、あるいは本治療に頸部郭清を加えることによって得られた症例である。中咽頭癌に対して手術を行うと構音、発声、嚥下の諸機能に欠陥を残すので、放射線感受性を示す例の多い中咽頭癌の治療においては、有効な化学療法と併用することにより機能保存的な治療を一次治療として効果的に行うことを本治療の目標としなければならない。また一次治療としてこのような併用療法を行って原発巣を制御することが、治療率の向上において重要な部分であることを認識しなければならない。

舌・口腔底癌においては、CRは5mg投与群で8例中3例、10mg投与群で6例中3例であった。5mg投与群の症例は1例を除き他はstage III, IVと進行癌が多かったこと、化学療法を中止した例のあったこと、後続治療や再発時の対応に問題があったこと、これら諸因により生存率における結果は極めて不良であった。これを契機に本併用療法に改良すべき点を検討することとなり、化学療法ではCDDPの動注投与量を増量できる余地が残されていると考え、これを10mgに変更することにした。その結果、以後の10mg投与群の6例

(stage II 2例, III 4例)ではCRが3例あり, PRの3例にも残存腫瘍の大きさから後続治療としてレーザー手術で対応でき, 生存率, 機能保全の点で5mg投与群に比して現時点では成績の改善が得られてきた。

5mg投与群と10mg投与群における有効性の比較では, 上咽頭癌, 中咽頭癌ではCR率, 生存率において大きな差はみられていないが, 舌・口腔底癌では10mg投与に期待できる可能性を感じるので, 今後10mg投与による本併用療法を舌・口腔底癌にさらに試み, その限界を探るべく研究を重ねる必要がある。

本治療法を副作用の面より検討してみると, 副作用が原因で治療を中断あるいは変更した症例が2例あった(1コース後に局所より出血をきたし本治療を中止した舌癌の1例は除く)。これらは腎機能障害(24時間クレアチニンクリアランスの低下)を認めた5mg投与群の1例と, 悪心の強かった10mg投与群の1例であった。しかしこれらに対しては放射線治療単独に変更したり, CDDP投与量を減量するなどの対応を行い, PRまたはCRの結果を得ることができたので, 一次治療の役割は果たすことができたものと考えている。他には重篤な副作用が出現した例はなく, 治療の実施に影響を与えたものは上記の3例のみであった。

5mg投与群と10mg投与群における副作用の比較では, いずれの副作用でも両群間に有意差を認めなかったが, 24時間クレアチニンクリアランスの低下の頻度が10mg投与群で多い傾向にあった。印象としては概して両群間に安全性に差異はないように感じられたが, 今後10mg投与群の多数例について検討する必要があるものと考えている。

我々はCDDPを中心とした多剤併用による全身化学療法を1986年よりプロトコールに従って施行しており, CDDP全身投与(50mg/m²)の場合の副作用出現頻度について既に報告した⁸⁾。このような全身投与群との比較は対象に既治療例も含んでいたので単純にはできないが, 本治療法では悪心・嘔吐の頻度は低率となっている。白血球減少の頻度は同程度とみられるので本治療法の場合, 放射線を併用していることを考えると比較的コントロールできていると評価できる。24時間クレアチニンクリアランスの低下(grade 1以上)の頻度は, 全身投与の場合は1コース後に26例中7例に認められ, そのうち6例は2コース以後の治療を断念している。今回の場合は全コースを通じて41例中25例と出現例数は多くなっているが, その25例のうち1コースのみで本化学療法を中止した例は1例のみで,

その他は予定通りの治療を後続することができた。CDDPを小量分割のかたちで投与しているために, 予想以上の腎機能障害へ急変する危険性が少なく, また経過によっては直ちに投与を中止できるなどの理由で, 本化学療法続行期間の許容範囲は長いものと考えている。しかし, CDDPによる腎障害についてその時間依存性の要因を考えると, CDDPの連日小量投与の場合は血液にはある濃度以上のCDDPが常に保たれていることになる。そのため腎尿細管細胞のCDDPとの接触時間は長くなり, 腎障害予防においてはこの点が不利となる。特に累積投与量が100mg以上となった場合は, 図6に示したように血中CDDPの消退が遅延する傾向があるので, このような段階では腎機能障害の発生に十分注意を払う必要がある。

CDDPは腎排泄型の制癌剤で, 静注した場合は血清蛋白と結合した蛋白結合型CDDPと非結合型のfree CDDPに分かれ, 後者は150mg/bodyの点滴静注の場合, 静注終了後2時間では尿中への排泄により検出限界以下の, 0.1μg/ml以下まで低下する¹⁴⁾。動物実験ではfree CDDPはSTSと反応してCDDP-STS complexをつくることが認められており, このcomplexは尿中に速やかに排泄され则认为られている¹⁾。松本らはこれを大腿骨盤悪性骨軟部腫瘍の患者で検討し, CDDP静注後STSを静注すると直後に血中にCDDP-STS complexを証明することができた¹⁴⁾。しかしこの際, 尿中へのPt排泄量はCDDP投与終了後3時間の観察では対照例との間に差を認めていない。同じ症例について外腸骨動脈よりCDDP 100mg動注, STS 10g静注を同時に行う2経路注入化学療法を行った結果では, 注入動脈での動脈血free CDDP濃度はCDDP 150mg/body静注した場合の静脈血のその20~30倍という高値であった。これは動脈血中ではCDDPの総血中濃度がSTSのそれより相対的に高く, STSによる中和に限界があるためと推測される。動注化学療法ではCDDPの抗腫瘍効果は病巣局所の動脈血中のfree CDDP濃度に, 副作用としての腎障害は全身を還流する静脈血中のfree CDDP濃度にそれぞれ依存していると考えられる。松本らは上記の症例についてSTSを同時注入する2経路化学療法で静脈血中のfree CDDP濃度を測定し, 注入後30分の値が0.6μg/mlで, その30分後には検出限界以下に低下していることを認めた。このようにCDDPをSTSによる2経路注入化学療法において両者を同時に注入する方法は腎障害防止の点で合理的と考えられる。

STSの投与の時期については、今回我々はCDDP投与前より行ったが、これについては諸家によって意見が異なり、例えば池田らはCDDP投与後1時間にSTSを投与するのが妥当としている¹⁶⁾。腎障害に関して先に述べたように時間因子の観点より考えると、腎の組織に移行して長時間作用を及ぼすCDDPは低濃度であっても重要と考えられる。我々は腎障害作用においても濃度因子を重要視し、注入直後のピークでの静脈血中のfree CDDP濃度を抑制することに関心をおき、この意味でSTS投与はCDDP投与の前、中、後に連続して行う方法をとっている。

CDDPの腎毒性以外の副作用に対する支持療法は従来より進歩しつつあり、最近では白血球減少に対するG-CSF、悪心、嘔吐に対するセロトニン拮抗剤などが応用され、その有効性が評価されている。このような化学療法における支持療法の改善により、この2経路注入化学療法でもCDDPの投与量も10mgよりさらに増量することも可能になると考えられる。これはdose intensityをあけて抗腫瘍効果をさらに得ようとする方向であるが、化学療法を全体として考える場合、増量することで患者に潜行性に現われてくる不利な面も考慮におかなければならない。その一つに細胞性免疫の問題がある。我々が今回数例の症例で観察したところでは、各パラメータは本治療終了後に徐々に回復する傾向を示した。かかる意味で、本治療の施行にあたっては患者個々の免疫能を把握することが重要であり、CDDPの増量についても慎重な吟味が必要となる。また薬剤耐性の面からも、CDDPの増量、長期投与に関連する詳細な検討がなされなければならない。

本化学療法は、CDDP投与と放射線照射の併用が相加効果をもたらすという考え³⁴⁾より考案されたものであり、事実、今回のシリーズではそれを裏付けるような著効を示した例も経験した。しかし一方では併用療法による副作用として放射線口内炎が高度となる例もみられ、印象としては放射線治療単独の場合より平均的に強い口内炎が現われるように感じられた。この点はCDDPの増量を制限する一つの因子として認識する必要がある。本プロトコールは我々の目的意識としてT3症例を対象におき、それに対する腫瘍制御を目標に設定したところがある。しかしT1症例ではCDDP投与量を5mg以下にし、さらにはSTSを使用せずに治療目的を達する可能性がある。また中咽頭癌のT1症例では、放射線治療単独により良い制御率が得られるので化学療法併用の必要性を再検討してみる

余地が残されている。従って今後は、Tカテゴリーにより、またそれぞれの症例により本プロトコールをある程度個別化する方向へも進む必要があると考えている。

ま と め

1. 頭頸部腫瘍患者42名に対し、2経路注入化学療法を応用したCDDP小量動注と放射線照射の併用療法を行った。
2. 効果について評価可能症例は5mg投与群24例、10mg投与群11例であり、原発巣に対するcomplete responseは、それぞれの群で18例、8例で得られた。
3. 舌・口腔底癌では治療成績の上で5mg投与より10mg投与の方がより有効と思われた。
4. 副作用のうち、腎機能低下(24時間クレアチニンクリアランスの低下)が5mg投与群で29例中15例、10mg投与群で13例中10例にみられた。骨髄障害、悪心・嘔吐は両群で軽度であった。副作用のために本化学療法を1コースで中止または投与量を変更した例は5mg投与群に1例、10mg投与群に1例あった。
5. T4、M1などの進行例を除く頭頸部癌に対して、本併用療法は原発巣制御の一次治療としての有用性が示された。

文 献

- 1) Ishikawa M, Taniguchi S, Baba T: Protection by sodium thiosulfate and thiourea against lethal toxicity of cis-Diamminedichloroplatinum (II) in bacteria and mice. *Jpn J Pharmacol* 31: 883-889, 1981.
- 2) Uzumi J, Sagiya K, Taniguchi S et al: 'Two route infusion chemotherapy' using cis-Diamminechloroplatinum (II) and its antidote, sodium thiosulfate, for metastatic liver tumors in rats. *Jpn J Surg* 12: 456-462, 1982.
- 3) Richmond RC, Powers EL: Radiation sensitization of bacterial spores by cis-Dichlorodiammineplatinum (II). *Rad Res* 68: 251-257, 1976.
- 4) Kigawa J, Kanamori Y, Morishita K et al: Synergistic enhancement of in vitro irradiation by concomitant Cisplatin. *J Jpn Soc Cancer Ther* 26: 1104-1109, 1991.
- 5) Leipzig B, Wetmore SJ, Putzeys R et al: Cisplatin potentiation of radiotherapy long-term follow-up. *Arch Otolaryngol* 111: 114-118, 1985.
- 6) 日本頭頸部腫瘍学会編: 臨床・病理 頭頸部癌取扱い

- 規約. 金原出版, 東京, 1991, 96-100頁.
- 7) 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. 日癌治 21: 929-968, 1986.
- 8) 東川雅彦, 牧本一男, 宇野 功, 上杉康夫, 柴田伊十郎 他: 頭頸部悪性腫瘍進行例に対する多剤併用療法 — CDDP を中心として —. 耳鼻臨床 83: 267-273, 1990.
- 9) Hayes D, Cvitkovic E, Golbey R et al: Amelioration of renal toxicity of high-dose cis-platindiamminedichloride (CDDP) by mannitol induced diuresis. Proc Am Ass Cancer Res 17: 169, 1976.
- 10) 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 佐藤洋子, 安斉知博 他: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究. 癌と化学療法 11: 2400-2407, 1984.
- 11) Radacic M, Boranic M, Skaric D et al: Reduction of cis-Dichlorodiammineplatinum (II) caused nephrotoxicity by indazolone carboxylic acid. Oncology 44: 34-37, 1987.
- 12) Ross DA, Gale GR: Reduction of the renal toxicity of cis-Dichlorodiammineplatinum (II) by probenecid. Cancer Treat Rep 63: 781-787, 1979.
- 13) 藤田昌宏, 真崎規江, 村山重行, 又吉嘉伸, 池田 恢 他: 頭頸部腫瘍に対する少量 Cisplatin の連日投与併用放射線治療 — 血中濃度および副作用の検討 —. 日放腫会誌 2: 255-262, 1990.
- 14) 松本誠一, 川口智義, 網野勝久, 真鍋 淳, 古屋光太郎 他: STS 併用シスプラチン療法の血中動態について. J Jpn Soc Cancer Ther 22: 2400-2404, 1987.
- 15) 入江 毅, 橋本 豊, 入江朱美, 石橋正元, 宮崎 浩 他: イヌ及びラットにおけるシスプラチンの吸収・排泄・分布. 医薬品研究 14: 384-410, 1983.
- 16) 池田勝久, 菊田宣男, 佐々木 豊, 高坂知節, 草刈潤 他: 2 経路注入療法におけるシスプラチンとチオ硫酸ナトリウムの体内動態について. 癌と化学療法 13: 1026-1031, 1986.
-
- 本論文の要旨は, 第12回, 14回, 15回, 16回日本頭頸部腫瘍学会, 第14回世界耳鼻咽喉科学会議 (マドリッド1990), 第6回, 第7回アジア・オセアニア耳鼻咽喉科学会議 (ニューデリー1987, 香港1991) において口演した.
-
- (1993年4月12日受稿 1993年7月29日受理)
別刷請求先 〒569 高槻市大学町2-7
大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室 東川雅彦

A 96-2107-50982

日耳鼻

睡眠時呼吸障害の昼間検査に関する研究

一終夜睡眠ポリグラフ検査と昼間薬物睡眠ポリグラフ検査の比較検討一
貞岡達也 (大阪医大)

睡眠時呼吸障害患者46名に対して、終夜睡眠ポリグラフ検査と昼間薬物睡眠ポリグラフ検査を施行し、無呼吸型、睡眠時呼吸障害指数、睡眠段階、睡眠時無呼吸症候群患者と単純鼾症患者の両検査における比較検討を行った。無呼吸型、睡眠時呼吸障害指数に関して、両検査間に有意な差は認められなかった。睡眠段階では、REM睡眠に有意差を認めた。睡眠時無呼吸症候群患者群と単純鼾症患者群における両検査の睡眠時呼吸障害指数に関して、両群とも優位な差は認められなかった。

以上より、昼間薬物睡眠ポリグラフ検査はNREM睡眠に関するかぎり、臨床上、終夜睡眠ポリグラフ検査の代用検査となりうると考察された。

A 96-2080-90389

日耳鼻

CDDP 小量動注と放射線照射の併用療法における

治療効果と副作用に関する検討

東川雅彦・牧本一男・今中政文・萩森伸一・高橋宏明
(大阪医大)

頭頸部腫瘍患者42名に対し、2経路注入化学療法を応用したCDDP小量動注(1回投与量5mgまたは10mg)と放射線照射の併用療法を行った。評価可能症例の原発巣に対するcomplete responseは5mg投与群で24例中18例、10mg投与群で11例中8例に得られた。舌・口腔底癌では治療成績の上で5mg投与より10mg投与の方がより有効と思われた。副作用のうち腎機能低下(24hr. Ccr低下)が5mg投与群で29例中15例、10mg投与群で12例中10例にみられた。骨髄障害、悪心・嘔吐は両群で軽度であった。T4, M1などの進行例を除く頭頸部癌に対して、本併用療法は原発巣制御の一次治療としての有用性が示された。

A 96-2093-32331

日耳鼻

鼻・副鼻腔内反性乳頭腫の組織発生と悪性化

一膀胱内反性乳頭腫との対比一

西川邦男 (岡山大)

鼻・副鼻腔 inverted papilloma は比較的にまれな良性腫瘍であるが、臨床的には易再発傾向や悪性化、病理学的には組織学的診断の困難さなどの点において興味深い。

一方、膀胱に発生するI.P.も以前より同様な点が指摘されており、鼻・副鼻腔I.P.と膀胱I.P.は種々の類似点および相違点が認められる。そこで鼻・副鼻腔I.P.および膀胱I.P.症例の組織発生について、化生、異型性および悪性化との関連から病理組織学的に検討した。